

Sesja 5. Choroby nerwowo-mięśniowe

Prowadzący: prof. Irena Hausmanowa, dr Maria Jędrzejowska

Wprowadzenie

Irena Hausmanowa-Petrusewicz 34

Próby terapeutyczne w dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a i rdzeniowym zaniku mięśni

Maria Jędrzejowska 34

Zespoły nerwowo-mięśniowe w nukleopatiach

Agnieszka Madej-Pilarczyk 35

Diagnostyka molekularna genetycznie uwarunkowanych chorób nerwowo-mięśniowych

Andrzej Kochański 36

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia. Wieloletnie doświadczenia w diagnostyce i ich waga w różnicowaniu (z SLA)

Katarzyna Rowińska-Marcińska 36

Wprowadzenie

Irena Hausmanowa-Petrusewicz

W ramach sesji zostaną przedstawione 4 prezentacje, z których każda jest przykładem szczególnie istotnych zagadnień neurobiologii współczesnej.

Pierwsza prezentacja dotyczy dwóch najpoważniejszych genetycznych jednostek chorobowych, dawno co prawda znanych, ale obecnie znajdujących się w przededniu znalezienia racjonalnej terapii.

Druga prezentacja to nowo poznane choroby, takie jak np. laminopatie. Ta grupa stale się powiększa, dotyczy zwłaszcza tkanek pochodzenia mezenchymalnego i powinna być znana nie tylko neurologom, ale ogółowi kardiologów ze względu na wagę patologii kardiologicznej w laminopatiach oraz możliwości leczenia.

Kolejna prezentacja jest próbą przedstawienia poglądu na rolę genetyki i badań molekularnych w diagnostyce chorób nerwowo-mięśniowych, ich rozumienia i poszukiwań terapeutycznych.

Sesję zamyka przykład zespołu nabytego, ogólnie znanego, przedstawionego w aspekcie nowoczesnej terapii.

Próby terapeutyczne w dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a i rdzeniowym zaniku mięśni

Maria Jędrzejowska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a i rdzeniowy zanik mięśni należą do najczęstszych, ale i najcięższych chorób nerwowo-mięśniowych. Jako pierwsze weszły też w fazę intensywnych badań nad podłożem molekularnym i poszukiwaniem terapii. Identyfikacja genów — *DMD* i *SMN1*, których mutacje są odpowiedzialne za wystąpienie objawów DMD i SMA, umożliwiły weryfikację molekularną rozpoznania, a tym samym pełne poradnictwo genetyczne, badanie nosicielstwa i diagnostykę prenatalną. Coraz lepsza znajomość patogenyzy molekularnej tych chorób zrodziła pomysły terapeutyczne, wchodzące obecnie w fazę prób klinicznych.

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a jest chorobą dziedziczną w sposób recesywny sprzężony z płcią, o częstości zachorowania 1/3,5 tys. żywo urodzonych chłopców. Łagodniejszą alleliczną formą choroby jest dystrofia mięśniowa typu Beckera. Obie postaci spowodowane są mutacjami genu *DMD*, ale o odmiennym charakterze. W DMD częściej obserwuje się mutacje z zaburzeniem ramki odczytu (tzw. *out of frame*) i tym samym brakiem funkcjonalnej dystrofiny. Z kolei BMD jest zwykle związana z mutacjami bez zaburzenia ramki odczytu (*in frame*), z zachowaną, acz krótszą dystrofiną. Ta obserwacja zrodziła pomysł terapii. Zmiana mutacji z przywróceniem ramki odczytu skutkowałaby powstaniem dystrofiny krótszej, lecz spełniającej częściowo swoje funkcje i tym samym łagodzącej przebieg choroby. Ze względu na różnorodność typu

mutacji obserwowanych u chorych (duże delecje, mutacje nonsensowne, insercje, mutacje zmiany sensu, duplikacje), próby modyfikacji mutacji wymagają indywidualnego doboru terapii. W przypadku delecji i duplikacji stosuje się tzw. *exon skipping*, czyli omijanie eksonów za pomocą antysensownych nukleotydów (AON). Są one specyficzne względem określonej sekwencji, co pozwala na wyłączenie dowolnego eksonu z transkryptu. Biorąc pod uwagę, że ponad 65% mutacji stanowią delecje, metoda *exon skipping* mogłaby być podstawą terapii większości chłopców z DMD. Metoda omijania eksonów została z sukcesem wykorzystana w leczeniu myszy i psów dystroficznych. W przypadku pacjentów z DMD najbardziej zaawansowane badania dotyczą terapii z ominięciem eksonu 51, będącej podstawą leczenia około 13% chorych. W dwóch niezależnych próbach z domięśniowym podawaniem anty-51 AON (AVI 4658) wykazano ekspresję dystrofiny w pobranych biopsjach mięśni na poziomie około 30%. Obecnie trwają badania nad systemowym podawaniem AVI 4658. Docelowo planuje się opracowanie terapii metodą *exon skipping* dla wszystkich delecji, w których korekta składowania może skutkować powstaniem krótszej, acz funkcjonalnej dystrofiny.

W przypadku mutacji nonsensownych (przedwczesny kodon stop), stanowiących 7–15% mutacji *DMD* i powodujących znaczne skrócenie białka, duże nadzieje wiąże się z PTC124. Substancja ta posiada podobną do aminoglikozydów właściwość *read-through*, czyli „przeskakiwania” mutacji nonsensownej i kontynuacji translacji. Dużą zaletą jest możliwość doustnego podawania leku. Obecnie trwa faza 2b próby z PTC124 (Ataluren).

Alternatywną metodą leczenia DMD/BMD może się okazać nasilenie ekspresji endogennej utrofiny, pełniącej w komórce mięśniowej podobną do dystrofiny funkcję. W styczniu br. rozpoczęto I fazę próby klinicznej z SMT C1100, substancji podwyższającej poziom ekspresji utrofiny w hodowlach ludzkich komórek mięśniowych.

Rdzeniowy zanik mięśni jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, o częstości występowania 1/7 tys. urodzeń. Znaczna różnorodność przebiegu klinicznego (SMA0, 1, 2, 3, 4) jest związana z działaniem dwóch genów: *SMN1* i *SMN2*. Mutacje genu *SMN1* są odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych choroby. Gen *SMN2* jest natomiast głównym modyfikatorem fenotypu. Może występować w kilku kopiach (0–6). Im więcej powtórzeń tego genu, tym łagodniejszy przebieg choroby. Oba geny — *SMN1* i *SMN2* — kodują tożsame białko SMN. Jednak na skutek jednonukleotydowej różnicy w eksonie 7 gen *SMN2* podlega alternatywnemu splicingowi, produkując jedynie 10–20% pełnowartościowego białka SMN. Z obecnością genu *SMN2* wiąże się ogromne nadzieje terapeutyczne. Nasilenie ekspresji *SMN2* lub zmiana składowania skutkowałyby podwyższeniem poziomu białka SMN i złagodzeniem objawów. Od ponad 10 lat poszukuje się substancji wpływających na ekspresję *SMN2*. Szeroko badana jest grupa tzw. inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACI). Niektóre z nich: maślan sodowy (SB), fenylomaślan (PBA), kwas walproinowy (VPA), benzamid M344, worinostat (SAHA) i trichostatyna A (TSA) podwyższają poziom białka SMN w hodowlach komórek pobranych od pacjentów z SMA. Skuteczność części z nich

testowana była również na zwierzętach (SB, PBA, VPA). Próby pilotażowe na małej liczbie pacjentów wskazywały na pozytywne działanie leków z tej grupy (VPA, PBA). Badania na większej liczbie pacjentów nie są już tak jednoznaczne. Prowadzone we Włoszech badanie wpływu PBA na przebieg SMA w grupie 110 chorych zakończyło się niepowodzeniem. W otwartej próbie klinicznej z kwasem walproinowym, prowadzonej w Stanach Zjednoczonych, u 27 na 42 chorych z SMA2 i 3 uzyskano pewną poprawę funkcjonalną (głównie u dzieci < 5. rż.), u kilku jednak zdecydowane pogorszenie. Wyniki przeprowadzonych prób lekowych uzmysłowiły trudności w obiektywnej ocenie wyników leczenia, wobec tak zróżnicowanego stopnia nasilenia objawów i wieku wystąpienia choroby oraz, jak się wydaje, osobniczo zróżnicowanej odpowiedzi na zastosowane substancje. Kolejne próby wymagają dokładnego doboru pacjentów nie tylko pod względem klinicznym, ale być może także indywidualnej odpowiedzi na daną substancję. W tym roku w fazę badań klinicznych ma wejść pochodna quinazoliny. Pozytywnie przeszła ona etap badań przedklinicznych. Zidentyfikowano także nowe związki z grupy HDACI — LBH589, podwyższające poziom SMN nawet 10-krotnie. Wymagają one pełnej oceny bezpieczeństwa przed przejściem w fazę prób klinicznych.

Przedstawione powyżej próby leczenia SMA i DMD wykorzystują obecne możliwości technologiczne korekcji defektu molekularnego. W przypadku potwierdzenia ich skuteczności mogą być one podstawą terapii jedynie u wybranych chorych. Głównym ich celem jest złagodzenie objawów, a nie wyleczenie. Z tego powodu równolegle z zaawansowanymi badaniami nad leczeniem SMA i DMD konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań podstawowych, m.in. dotyczących wykorzystania komórek macierzystych oraz klasycznej terapii genowej.

Zespoły nerwowo-mięśniowe w nukleopatiach

Agnieszka Madej-Pilarczyk

Zespół Nerwowo-Mięśniowy Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie

Postępy biochemii i genetyki przyczyniły się do wyjaśnienia roli jądra komórkowego w patogenezie niektórych chorób, w tym dotyczących mięśni i nerwów.

Pierwszą, opisaną na początku XX wieku jednostką chorobową, której podłoże genetyczne wyjaśniono w latach 90., była dystrofia Emery'ego-Dreifussa (EDMD). Choroba ta charakteryzuje się osłabieniem i zanikiem mięśni grupy ramienno-strzałkowej, przykurczami stawów, sztywnością kręgosłupa i kardiomiopatią. Pierwsze objawy pojawiają się zwykle pod koniec pierwszej dekady życia, w 2.–3. dekadzie dołączają się objawy kardiologiczne. W 1994 roku dystrofię tę powiązano z mutacją w genie *EMD* na chromosomie X, kodującym białko jądra komórkowego — emerynę, której deficyt warunkuje obraz kliniczny. EDMD zależna od emerynopatii (EDMD1) dziedziczona jest w sposób recesywny, sprzężony z płcią. U nosicieli

mutacji *EMD* nie stwierdza się zajęcia mięśni szkieletowych, jednak u około 20% z nich może dojść do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej z zaburzeniami przewodnictwa. Okazało się, że podobne objawy kliniczne mogą się także wiązać z mutacją w genie *LMNA* na chromosomie 1, kodującym inne białko jądrowe — laminę A/C. Dystrofia Emery'ego-Dreifussa zależna od laminopatii jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący (EDMD2) lub bardzo rzadko recesywny (EDMD3). Objawy ze strony mięśni są w EDMD2 mniej stereotypowe niż w EDMD1, zaś kardiologiczne — z reguły cięższe. Dystrofia Emery'ego-Dreifussa należy do tzw. nukleopatii — rzadkich chorób, związanych ze strukturalnym/funkcyjnym defektem białek, wchodzącymi w skład tzw. koperty jądrowej, do których należą wspomniane wyżej lamina A/C i emeryna. Są to najczęstsze nukleopatie z zajęciem mięśni poprzecznie prążkowanych. U ponad połowy chorych z klinicznym obrazem EDMD stwierdza się mutację w genie innym niż *EMD* i *LMNA*. W 2009 roku opisano EDMD związaną z mutacją w genie *FHL-1*, kodującym jedno z białek cytoszkieletu, w której występuje kardiomiopatia przerostowa, hipertrofia mięśni naramiennych i często niedowład strun głosowych. Dziedziczenie jest recesywne, sprzężone z płcią.

Oprócz EDMD znanych jest kilka rzadszych nukleopatii z zajęciem mięśni poprzecznie prążkowanych, związanych z mutacją *LMNA* (laminopatii), występujących u dorosłych. Są to: dystrofia obłądkowo-kończynowa typu 1b (LGMD1B) oraz nowo scharakteryzowany zespół serce–ręka. Pomimo względnie łagodnych objawów ze strony mięśni u chorych z tych grup często występują poważne objawy kardiologiczne, które mogą być przyczyną nagłego zgonu. Laminopatia może się także manifestować jako izolowana kardiomiopatia rozstrzeniowa z zaburzeniami przewodnictwa, bez zajęcia mięśni szkieletowych (CMD1A). Spośród kardiomiopatii uwarunkowanych genetycznie CMD1A stanowi około 5%, ale jest bardzo dobrze scharakteryzowana.

W literaturze z ostatnich lat opisano wrodzoną dystrofię mięśniową, związaną z mutacją *LMNA*. Wrodzona dystrofia mięśniowa zależna od laminopatii (L-CMD) to nukleopatia wieku niemowlęcego. Postać ciężka charakteryzuje się ciężkim osłabieniem mięśni i brakiem rozwoju ruchowego, a pierwsze objawy pojawiają się już w życiu płodowym. W postaci łagodniejszej pierwsze objawy stwierdza się przed ukończeniem 1 roku życia. Dzieci siedzą, ale nigdy nie zaczynają chodzić. Dochodzi do osłabienia mięśni osiowych i opadania głowy. Najczęstszą przyczyną śmierci jest niewydolność oddechowa.

Oprócz zespołów mięśniowych do nukleopatii należą zespoły z zajęciem nerwów obwodowych, w tym dziedziczona recesywnie polineuropatia Charcot-Marie-Tooth typu 2B (CMT2B) o charakterze aksonalnym. Objawia się zanikiem mięśni dystalnych, brakiem odruchów ścięgniowych oraz deformacjami stóp. W literaturze opisywano rodziny z mutacją *LMNA* i jednoczesnym zajęciem mięśni szkieletowych oraz nerwów obwodowych.

Wymienione powyżej laminopatie należą do tzw. laminopatii specyficznych tkankowo. Mutacje *LMNA*, odpowiedzialne za L-CMD, EDMD2/3, CMD1A i LGMD1B, mogą być zlokalizowane w różnych eksonach tego genu.

Za wystąpienie CMT2B odpowiedzialna jest mutacja *LMNA* o charakterystycznym umiejscowieniu w 5 eksonie.

Diagnostyka molekularna genetycznie uwarunkowanych chorób nerwowo-mięśniowych

Andrzej Kochański

Zespół Chorób Nerwowo-Mięśniowych Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

Obecnie znanych jest ponad 99% sekwencji genomu człowieka, w którym szacowana liczba genów wynosi od 20 000 do 25 000.

Podobnie jak w przypadku większości chorób genetycznie uwarunkowanych, tak i w dziedzicznych chorobach nerwowo-mięśniowych projekt sekwencjonowania genomu człowieka otworzył nowy rozdział w diagnostyce molekularnej tych chorób.

Analiza molekularna w dziedzicznych chorobach nerwowo-mięśniowych pozwala na uściślenie rozpoznania klinicznego.

Badania genetyczne są również pomocne w odróżnieniu niektórych chorób nabytych od form dziedzicznych. Wynik testu molekularnego potwierdzający rozpoznanie choroby uwarunkowanej genetycznie może być podstawą do rezygnacji z niektórych form terapii (zastosowanie immunoglobulin w leczeniu neuropatii nabytych).

Badania genetyczne mają nieocenioną wartość w diagnostyce zespołów nakładania (tzw. *overlapping syndromes*). W tym ujęciu badanie genetyczne potwierdza współistnienie dwóch chorób, które dotychczas były traktowane jako nietypowa manifestacja pojedynczego schorzenia.

Badania genetyczne pozwalają na wyodrębnienie grup chorych homogennych genetycznie, tj. chorych z tą samą mutacją genową.

Jak dotychczas klasyfikacja chorych do różnych grup odbywała się na podstawie oceny klinicznej, co z uwagi na podobieństwo obrazu klinicznego chorób wywołanych wieloma różnymi mutacjami miało dość ograniczoną wartość. Ocena rozpiętości klinicznej w heterogennej genetycznie grupie chorych (różne mutacje różnych genów) staje się niemiarodajna, gdyż obraz kliniczny choroby nie wynika z działania środowiska na jeden genotyp, przeciwnie — jest ekspresją bardzo różnych (dotychczas ukrytych) genotypów.

Poznanie podłoża genetycznego dystrofii miotonicznej oraz choroby Kennedy'ego jest punktem wyjścia do badań nad wspólną patogenezą chorób wielonarządowych. Poznanie podłoża molekularnego choroby Kennedy'ego pozwala więc, poprzez wspólny mianownik molekularny, przyporządkować pozornie odległe objawy choroby (wielonarządowość) jednemu zespołowi klinicznemu. Oznacza to, że przy podejmowaniu decyzji o leczeniu warto mieć na uwadze nie tylko pojedynczy objaw choroby, ale możliwą, właściwą zespołowi klinicznemu konstelację objawów, ponieważ mogą one nieoczekiwanie ujawnić się na skutek dekomensacji stanu klinicznego chorego (zabieg operacyjny).

Dzięki badaniom molekularnym możliwe jest ujęcie choroby w aspekcie całej rodziny. Pozwala to na „uchwycenie” zmienności przebiegu klinicznego choroby, jak również sposobu jej dziedziczenia.

Poznanie sposobu dziedziczenia dystrofii mięśniowych, dziedzicznych neuropatii ruchowo-czuciowych, rdzeniowego zaniku mięśni umożliwia udzielenie porady genetycznej w rodzinie. Chorzy otrzymują szczegółową informację o wysokości ryzyka ponownego wystąpienia choroby.

Badania molekularne nabierają szczególnego znaczenia w ujęciu populacyjnym. Ogromna skuteczność programu profilaktyki choroby Tay-Sachsa w społeczności Żydów aszkenazyjskich jest dowodem na praktyczny wymiar badań genetycznych.

Istotnym problemem w diagnostyce dziedzicznych chorób nerwowo-mięśniowych jest ich znaczna heterogenność. W wybitnie heterogennej grupie dziedzicznych neuropatii ruchowo-czuciowych spotyka się formy o bardzo podobnym obrazie klinicznym, różniące się jednak sposobem dziedziczenia. Oznacza to, że badanie molekularne jest jedynym sposobem na określenie trybu dziedziczenia w HMSN. I wreszcie dzięki badaniom genetycznym możliwe jest wyłonienie homogennych grup chorych, u których przyczyną choroby jest ta sama mutacja.

W przypadku terapii eksperymentalnych znajomość podłoża genetycznego choroby jest niezbędna.

Wprowadzenie badań genetycznych do praktyki klinicznej wymaga ostrożności. Należy pamiętać o ryzyku stygmatyzacji chorych, możliwej dyskryminacji genetycznej i innych problemach natury etycznej.

Na każdym etapie opieki nad chorym — począwszy od ustalenia precyzyjnego rozpoznania, poprzez określenie ryzyka ponownego wystąpienia choroby w rodzinie, a skończywszy na zakwalifikowaniu chorych do odpowiedniej terapii — badania genetyczne odgrywają coraz większą rolę.

Piśmiennictwo

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431 (7011): 931–945.
2. Greenberg S.A., Walsh R.J. Molecular diagnosis of inheritable neuromuscular disorders. Part II: Application of genetic testing in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2005; 31: 431–451.
3. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): w review. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 556–561.
4. Lunn M.R., Wing C.H. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*; 2008; 371: 2120–2133.
5. Pareyson D., Marchesi Ch. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurology* 2009; 8: 654–667.

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia. Wieloletnie doświadczenia w diagnostyce i ich waga w różnicowaniu (z SLA)

Katarzyna Rowińska-Marcińska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia (MMN) jest rzadką, dobrze zdefiniowaną

Tabela 1. Podstawowe kryteria diagnostyczne dla pewnego rozpoznania MMN (wg EFNS/PNS 2006)

1. Powoli lub krokowo postępujące osłabienie kończyny, dotyczące przynajmniej 2 odrębnych nerwów obwodowych, trwające dłużej niż miesiąc (zwykle > 6 m)
 2. Brak obiektywnych deficytów czuciowych z wyjątkiem niewielkiego obniżenia czucia wibracji w kkd
 3. Stwierdzenie pewnego bloku przewodzenia we włóknach ruchowych 2 lub więcej nerwów obwodowych, poza odcinkami przechodzenia przez cieśnię
 4. Prawidłowe wyniki przewodzenia we włóknach czuciowych przynajmniej 3 nerwów obwodowych
 5. Niewystępowanie objawów uszkodzenia ośrodkowego neuronu ruchowego
- Dodatkowe kryteria diagnostyczne**
1. Na początku procesu przewaga zmian w kkg
 2. Zniesienie lub osłabienie odruchów ścięgniastych
 3. Brak objawów uszkodzenia nerwów czaszkowych
 4. Występowanie kurczów i faszikulacji w obrębie zajętych procesem nerwów
 5. Podwyższony poziom przeciwciał przeciw GM1 gangliozydowych klasy IgM
 6. Hiperintensywny sygnał w splocie barkowym (T2) lub wzmocnienie kontrastowe po podaniu gadoliny (T1)
 7. Poprawa kliniczna po podaniu IVIg
- Kryteria wykluczające**
1. Objawy uszkodzenia ośrodkowego neuronu ruchowego
 2. Wyraźne objawy opuszkowe
 3. Znamienne uszkodzenie włókien czuciowych
 4. Rozsiany lub symetryczny rozkład niedowładu od początku wystąpienia objawów
 5. Poziom białka w płynie m-r > 1 g/l

jednostką chorobową, manifestującą się wyłącznie objawami ruchowymi. Podłożem jest wieloogniskowy blok przewodzenia ruchowego, z obecnością przeciwciał klasy IgM anty-GM1 (50–80% przypadków) i dobrą odpowiedzią na leczenie immunoglobulinami (IVIg) (Nobile-Orazio i wsp. 2005). Wieloletnie obserwacje oraz opisy licznych nowych przypadków pozwoliły na sformułowanie wielu kolejnych kryteriów diagnostycznych tej neuropatii (tab. 1).

Etiopatogeneza zmian w MMN wymaga dalszych badań. Nadal przyjmuje się mechanizm immunologiczny powstawania zespołu, jednak udział przeciwciał IgM przeciw GM1 w powstawaniu zmian nie jest jednoznaczny. Wyraża się wątpliwość, czy ich obecność w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych jest czynnikiem sprawczym, a nie jedynie epifenomenem zachodzących zmian. Wprowadzenie metody tzw. ścieżki progowej, która pozwala na nieinwazyjną ocenę błony aksonu i jej kanałów jonowych, dało możliwość wykazania, że w powstawaniu bloku przewodzenia w MMN mają znaczenie przede wszystkim zaburzenia interakcji pomiędzy aksonem i mielina (Kaji i wsp., Kiernan i wsp. 2002).

Podstawą rozpoznania MMN jest stwierdzenie dynamicznego, wieloogniskowego bloku przewodzenia we włóknach ruchowych, w odcinkach nerwu nienarażonych na ucisk. Warunkiem jest zachowanie prawidłowego prze-

wodzenia we włóknach czuciowych, również w odcinkach przechodzących przez blok przewodzenia ruchowego. Rozpoznanie bloku przewodzenia utrudnia możliwość jego lokalizacji w ksobnych lub skrajnie odsiebnych częściach nerwu. Stosowanie techniki potrójnej stymulacji dla wykrycia bloku zlokalizowanego powyżej punktu Erba (Deroid i wsp. 2007) może ułatwić rozpoznanie. Van Asseldonk i wsp. (2006) proponują nowe kryteria rozpoznawania bloku przewodzenia, wzbogacone o pomiar czasu trwania odpowiedzi mięśniowej na stymulację nerwu (CMAP) w punkcie odsiebnym. Zdaniem autorów pozwoli to, uwzględniając dodatkowo zmiany w EMG, na ustalenie stopnia zmian aksonalnych w MMN. Ich zdaniem zmiany aksonalne są głównie odpowiedzialne za postępującą niesprawność ruchową.

Obecność bloku może być imitowana przez dyspersję czasową zbiorczego czynnościowego potencjału mięśniowego (CMAP), wynikającą z desynchronizacji przewodzenia w zdemielinizowanych aksonach. Zjawisko nakładania się faz CMAP, które może wystąpić w uszkodzeniu motoneuronów (np. LMND — *lower motor neuron disease*), w przebiegu znacznego ubytku czynnych jednostek ruchowych może również imitować występowanie bloku przewodzenia. Z tego względu skorygowano kryteria diagnostyczne, przyjmując restrykcyjne wartości obniżenia amplitudy i powierzchni niezbędne do rozpoznania bloku. Ostatnio opracowany „magnetyczny test zmęczenia” (Nordea i wsp. 2006) pozwoli, jak sugerują autorzy, na precyzyjne różnicowanie rzeczywistego bloku od pozornego, spowodowanego obniżeniem amplitudy CMAP wskutek nakładania się faz w LMND.

Ze względu na możliwość zastosowania terapii w przypadkach MMN istotne jest różnicowanie tego zespołu z uszkodzeniem dolnego neuronu ruchowego w przebiegu SLA (LMND). Podstawę różnicowania stanowią: obecność bloku przewodzenia we włóknach ruchowych, powolny przebieg choroby, stosunkowo niewielki zanik osłabionych mięśni, osłabienie lub zniesienie odruchów, stwierdzenie wysokiego poziomu przeciwciał przeciw GM1 oraz korzystny wpływ terapii IVIg.

Podawanie immunoglobuliny poprawia sprawność ruchową chorych i jest nadal złotym standardem terapeutycznym. Mimo że nie zatrzymuje całkowicie postępu procesu, to jednak go spowalnia i daje okresy krótkich remisji, spowodowane zmniejszeniem liczby blokowanych aksonów. Ze względu na wysokie koszty terapii podjęto liczne próby zastąpienia immunoglobuliny innymi lekami. W jedynej przeprowadzonej do tej pory randomizowanej próbie wykazano, że doustnie podawany mykofenolat mofetilu w dawce 1,0 g 2 × dziennie nie miał wpływu na poprawę siły mięśniowej, zmniejszenie stopnia niesprawności ruchowej, jak również możliwości obniżenia dawek podawanej IVIg.

